

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



**Alfa-Manosidose: Uma Revisão da Literatura e  
Interesse na Medicina Dentária**

**Joana Rita Lopes Ferreira Matos**

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2015

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



**Alfa-Manosidose: Uma Revisão da Literatura e  
Interesse na Medicina Dentária**

**Joana Rita Lopes Ferreira Matos**

Dissertação orientada pela Doutora Ana Coelho

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2015

# Índice

<b>Agradecimentos .....</b>	<b>ii</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>iv</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>Objetivos e Metodologia.....</b>	<b>2</b>
<b><math>\alpha</math>-Manosidose: Revisão da Literatura .....</b>	<b>3</b>
1. Características e formas clínicas .....	3
2. Diagnóstico e Prevenção.....	6
3. Princípios Gerais de Tratamento.....	6
4. Saúde Oral e Princípios na abordagem em Medicina Dentária .....	7
5. Tratamento da $\alpha$ -Manosidose com Transplante de células hematopoiéticas .....	10
5.1 Abordagem em Medicina Dentária do transplantado com células hematopoiéticas .....	13
<b>Conclusão .....</b>	<b>28</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>29</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>32</b>
Anexo 1 – Lista de imagens.....	32
Anexo 2 - Tabelas .....	33
Anexo 3 – Lista de Abreviaturas .....	34

## Agradecimentos

Quero agradecer:

À minha orientadora, Doutora Ana Coelho, pela orientação, compreensão e motivação durante todo o processo.

Aos amigos que fiz durante este percurso na faculdade, principalmente àqueles que levo comigo depois destes 5 anos. À Rita, pelo companheirismo e apoio, mas também por todo as etapas alcançadas como dupla. À Isabel, por me mostrar o que é força e vontade de ser mais e melhor; à Catarina, pela compreensão e apoio para tudo sem que fosse necessário pedir; à Neuza, por tornar os meus dias muito mais alegres e por todo o apoio nas alturas mais complicadas; à Marta, pela sua serenidade e força nos momentos em que mais precisei; à Carolina, Fátima e Patrícia, por todos os momentos de crescimento e amizade que partilhámos e ao Gonçalo, por ter sempre a palavra certa a dizer.

Aos meus amigos que me acompanharam de fora, em especial à Ana Marta, Marta, Ana, Cátia e Andreia, por estarem sempre presentes, mesmo quando eu não tinha tempo e não falava de outra coisa a não ser de exames e clínica, e pelo apoio constante.

Por último, e mais importante, aos meus pilares: à minha irmã, por ser a pessoa com maior garra e motivação que eu conheço, que me faz dar um bocadinho mais todos os dias e por ser uma inspiração para mim; e aos meus pais, que são os meus maiores exemplos de força de vontade, sempre disponíveis para o que fosse necessário e que me mostraram a importância de um sorriso e de um carinho, a eles devo tudo o que sou e o que quero ser.

## **Resumo**

A Alfa-Manosidose é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada pela deficiência de alfa-manosidase, causada por mutações no gene MAN2B1 e podendo afetar indivíduos de qualquer etnia.

Normalmente, as crianças não aparentam sintomas à nascença, adquirindo-os com o passar do tempo, conforme a severidade da doença. Esta patologia apresenta uma grande heterogeneidade de manifestações clínicas, incluindo características e consequências orais, que ainda não estão completamente esclarecidas.

Atualmente, o tratamento da Alfa-Manosidose passa pelo transplante de células hematopoiéticas, cujos resultados têm sido satisfatórios mas que deve ser ponderado tendo em conta a morbilidade e mortalidade associada. Este tratamento acarreta complicações orais que devem ser conhecidas pelo médico dentista para que sejam minimizadas e resolvidas, sendo importante um controlo regular destes pacientes, bem como bom conhecimento do estado de saúde do paciente, principalmente o nível de imunossupressão e em que fase do procedimento do transplante se encontra antes de iniciar qualquer tratamento dentário.

Mesmo após transplante, estas crianças vão ser sempre um desafio para o profissional de saúde oral, uma vez que serão sempre pacientes com necessidades especiais devido às consequências que advêm da doença, bem como características orais, e sequelas orais do transplante. É fundamental o controlo regular destes pacientes para exame clínico e radiológico, assim como conhecimento do médico dentista.

A literatura demonstra existirem algumas manifestações orais da Alfa-Manosidose e um risco acrescido para uma maior severidade de doença periodontal e lesões de cárie, embora não exista evidência científica que permita estabelecer uma relação direta entre a doença e o grau cariogénico. No entanto, é importante o médico dentista estar atento a características clínicas que suscitem a suspeita de Alfa-Manosidose.

São necessários mais estudos sobre a saúde oral destes pacientes, para estabelecimento de um protocolo de atuação para o médico dentista.

**Palavras-chave:** Alfa-Manosidose, Saúde Oral, Crianças, Transplante de células hematopoiéticas

## **Abstract**

Alpha-mannosidosis is a rare autosomal recessive disorder characterized by alpha-mannosidase deficiency caused by mutations in the gene MAN2B1 and can affect individuals of any ethnic group.

Usually, children have no symptoms at birth, acquiring them over time as the severity of the disease. It has a great heterogeneity of clinical manifestations, including features and oral consequences, which are not fully clarified yet.

Currently, the treatment of this pathology is the hematopoietic cell transplantation, which results have been satisfactory but must be considered taking into account the associated morbidity and mortality. The transplant has oral complications should be known by the dentist to be minimized and solved and it is important regular monitoring of these patients, as well as good knowledge of the health status of the patient, especially the level of immunosuppression and the stage of the transplant procedure before beginning any dental treatment.

Even after transplantation, these children will always be a challenge for the dentist as they require special care because there will be consequences of the disease as well as oral features, and oral transplantation complications. Regular appointments are crucial for clinical and radiological examination, and the dentist should be able to take care of these patients.

The literature shows that there are some oral manifestations of Alpha-mannosidosis and a higher risk for increased severity of periodontal disease and caries, although there is no scientific evidence which establishes a direct relationship between the disease and this increased risk. However, the dentist should be aware to children with oral manifestations characteristic of the disease and other clinical manifestations that may lead to suspicion of Alpha-mannosidosis.

Further studies are needed on the oral health of these patients, to establish a performance protocol to the dentist.

**Keywords:** Alpha-mannosidosis, Oral Health, Children, hematopoietic cell transplantation

## **Introdução**

A Alfa-Manosidose ( $\alpha$ -Manosidose), sendo uma doença autossômica recessiva extremamente rara em todo o mundo, com uma prevalência aproximada de 1 em cada 500000 - 1000000 nascimentos, é conhecida por poucos profissionais de saúde (Beck, et al., 2013; Borgwardt, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Grewal, et al., 2004; Ibrahim, et al., 2011; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008; Mynarek, et al., 2012; Sun & Wolfe, 2001; Yesilipek, et al., 2012).

Sabe-se que a  $\alpha$ -Manosidose tem uma grande heterogeneidade a nível de manifestações clínicas, dependendo da severidade da mesma - como por exemplo atraso mental, perda auditiva e aparência facial grosseira que irão ser abordadas no trabalho (Beck, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Grewal, et al., 2004). Nestas, estão incluídas algumas manifestações orais, bem como maior prevalência e severidade de patologias orais, que devem ser conhecidas pelo dentista (Ibrahim, et al., 2011; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008).

O tratamento desta doença, que consiste no transplante de células hematopoiéticas, permite uma melhoria das suas consequências, mas não uma recuperação completa. Os riscos e benefícios do transplante devem ser convenientemente avaliados pelo médico, paciente e família (Grewal, et al., 2004). É fundamental que os pacientes sejam encaminhados para o transplante o mais cedo possível, pois os resultados têm sido melhores em pacientes mais jovens (Yesilipek, et al., 2012). As complicações orais continuam a ser uma causa significativa de morbilidade e raramente, de mortalidade. O médico dentista tem um papel-chave no diagnóstico, prevenção e tratamento destas complicações com origem na cavidade oral (Majorana, et al., 2000).

Assim, surge o interesse de saber mais sobre a doença, como afeta as crianças, hipóteses de tratamento, a sua saúde oral e dentária, e consequentemente qual seria a melhor abordagem destes pacientes numa consulta de Medicina Dentária.

## **Objetivos e Metodologia**

O objetivo desta monografia é realizar uma revisão da literatura sobre a  $\alpha$ -Manosidose, definindo as suas características na cavidade oral e hipóteses de tratamento existentes na literatura e complicações orais associadas, bem como avaliar quais as melhores estratégias na abordagem destes pacientes nas consultas de Medicina Dentária.

Assim, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PUBMED e Cochraine desde Fevereiro a Junho de 2015 com uma combinação dos seguintes termos: “Alpha-Mannosidosis”, “Teeth”, “Hematopoietic stem cell transplantation”, “Dental management”, “Child”, “Dental development”, “Dental State”, “Bone marrow transplantation”, “Children”, “Oral health”, “Dental practice”, “Special needs”, sendo limitada a artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

As referências bibliográficas dos artigos selecionados foram consultadas para a procura de outros, relevantes para esta revisão.



## **$\alpha$ -Manosidose: Revisão da Literatura**

### **1. Características e formas clínicas**

A  $\alpha$ -Manosidose é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada pela deficiência da enzima alfa-manosidase ( $\alpha$ -manosidase) (Beck, et al., 2013; Borgwardt, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Grewal, et al., 2004; Ibrahim, et al., 2011; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008; Mynarek, et al., 2012; Sun & Wolfe, 2001; Yesilipek, et al., 2012). Esta enzima lisossômica é responsável pela degradação de oligossacarídeos ricos em manose (Beck, et al., 2013; Borgwardt, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Grewal, et al., 2004).

A  $\alpha$ -Manosidose é causada por mutações no gene MAN2B1 que leva à deficiência de  $\alpha$ -manosidase e à acumulação progressiva de cadeias oligossacarídeas ricas em manose em todos os tecidos, causando distúrbios funcionais das células (Borgwardt, et al., 2013; Grewal, et al., 2004; Ibrahim, et al., 2011; Kalsi, et al., 2012; Mynarek, et al., 2012; Sun & Wolfe, 2001; Wall, et al., 1998; Yesilipek, et al., 2012). A prevalência não é conhecida, sendo aproximadamente 1 em cada 500000 - 1000000 nascimentos (Beck, et al., 2013; Borgwardt, et al., 2013; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008; Mynarek, et al., 2012; Yesilipek, et al., 2012).

Os dados encontrados na bibliografia, mostram que pode afetar indivíduos de qualquer grupo étnico e de qualquer parte do mundo (Malm & Nilssen, 2008).

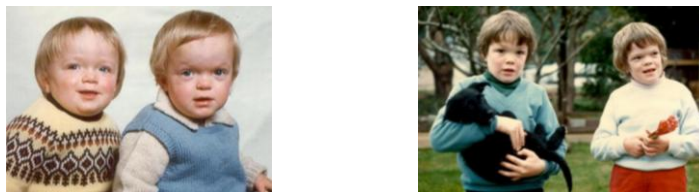
A  $\alpha$ -Manosidose é caracterizada por uma grande heterogeneidade, não só em relação às manifestações clínicas (Beck, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Grewal, et al., 2004), grau de severidade e velocidade de progressão da doença (Grewal, et al., 2004), como também no espectro de mutações que podem ocorrer no gene MAN2B1, localizado no cromossoma 19p13.2 (Beck, et al., 2013; Sun & Wolfe, 2001; Yesilipek, et al., 2012).

As principais características da  $\alpha$ -Manosidose podem ser enquadradas nos seguintes pontos, abaixo discriminados:

- Atraso mental (Beck, et al., 2013; Ibrahim, et al., 2011; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008; Mynarek, et al., 2012; Yesilipek, et al., 2012) – embora seja variável e reflita a severidade fenotípica,

normalmente manifesta-se por atraso na fala e baixo nível de linguagem, memória e capacidades motoras (Broomfield, et al., 2010);

- Aparência facial grosseira (Beck, et al., 2013; Ibrahim, et al., 2011; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008; Sun & Wolfe, 2001; Yesilipek, et al., 2012) – cabeça de maiores dimensões com proeminência frontal, sobrancelhas redondas, pescoço pequeno, orelhas grandes e opacidade do cristalino (Kalsi, et al., 2012);



**Figura 1 e 2** – Aparência facial de gémeos de 18 meses e 8 anos de idade respetivamente (Malm & Nilssen, 2008)

- Perda auditiva (Beck, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008; Mynarek, et al., 2012; Sun & Wolfe, 2001; Yesilipek, et al., 2012);
- Deformações esqueléticas (Beck, et al., 2013; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008; Mynarek, et al., 2012; Yesilipek, et al., 2012) – alterações na forma das vértebras: configurações planas ou ovoides dos corpos das vertebrae são características reconhecidas da  $\alpha$ -manosidose (Broomfield, et al., 2010);
- Envolvimento do sistema nervoso central (SNC) (Beck, et al., 2013);
- Defeitos imunes (Beck, et al., 2013; Yesilipek, et al., 2012);
- Distúrbios da função motora (Borgwardt, et al., 2013; Kalsi, et al., 2012; Sun & Wolfe, 2001);
- Infecções recorrentes (Borgwardt, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Kalsi, et al., 2012; Mynarek, et al., 2012; Sun & Wolfe, 2001; Yesilipek, et al., 2012);
- Hidrocefalia (Mynarek, et al., 2012);
- Problemas visuais (Broomfield, et al., 2010; Kalsi, et al., 2012; Sun & Wolfe, 2001).

Os pacientes são normalmente saudáveis na altura do nascimento, adquirindo manifestações com o passar do tempo, dependendo da severidade da doença (Mynarek, et al., 2012; Yesilipek, et al., 2012).

Com base no grau de severidade da doença, foram descritos dois fenótipos distintos de  $\alpha$ -Manosidose (Beck, et al., 2013; Mynarek, et al., 2012):

- Tipo I – Forma Severa: manifesta-se na infância com hepatomegália e morte precoce – entre os 3 e os 12 anos – causada pelo envolvimento do SNC e infeções recorrentes (Grewal, et al., 2004; Malm & Nilssen, 2008; Sun & Wolfe, 2001; Wall, et al., 1998);
- Tipo II – Forma Moderada: com perda de audição, atraso mental e progressão lenta da doença, com os indivíduos a sobreviver até à idade adulta. Os primeiros sintomas como a perda de audição e defeitos esqueléticos são observados maioritariamente antes dos 10 anos de idade, e mais tarde a ataxia e o atraso mental tornam-se cada vez mais evidentes (Beck, et al., 2013; Grewal, et al., 2004; Malm & Nilssen, 2008; Sun & Wolfe, 2001).

Esta classificação tem vindo a ser discutida e abandonada por vários autores, e atualmente, são sugeridos três tipos clínicos:

- Tipo 1 – Leve: reconhecida clinicamente após os 10 anos de idade – a não ser que outros fatores, como a existência de um irmão com a doença, levem a um diagnóstico precoce (Mynarek, et al., 2012) – sem anormalidades esqueléticas e progressão muito lenta (Malm & Nilssen, 2008; Yesilipek, et al., 2012);
- Tipo 2 – Moderado: reconhecida clinicamente antes dos 10 anos de idade, com anormalidades esqueléticas, e progressão lenta com desenvolvimento de ataxia aos 20-30 anos (Malm & Nilssen, 2008; Yesilipek, et al., 2012);
- Tipo 3 – Severo: reconhecido imediatamente, com anormalidades esqueléticas, e rápida e óbvia progressão, levando a morte precoce por envolvimento do SNC ou miopatia (Malm & Nilssen, 2008; Mynarek, et al., 2012; Yesilipek, et al., 2012).

Independentemente da forma clínica, muitos casos de  $\alpha$ -Manosidose seguem um curso clínico imprevisível. O desenvolvimento normal, culminando numa vida independente, só é alcançada ocasionalmente (Mynarek, et al., 2012).

A maioria dos pacientes pertence ao tipo clínico 2 (Malm & Nilssen, 2008).

Muitas mutações do gene têm sido descritas, mas devido ao baixo número de casos, não foi possível identificar uma correlação entre genótipo e fenótipo (Mynarek, et al., 2012; Sun & Wolfe, 2001; Yesilipek, et al., 2012).

## **2. Diagnóstico e Prevenção**

O diagnóstico é feito através de indicadores de atividade reduzida da  $\alpha$ -manosidase nos leucócitos ou fibroblastos - sendo este o método de diagnóstico mais eficiente e fidedigno, bem como a descoberta de duas mutações patogênicas no gene MAN2B1. Os valores aumentados de oligossacarídeos ricos em manose na urina podem ser sugestivos, mas não são por si só um meio de diagnóstico (Borgwardt, et al., 2013; Yesilipek, et al., 2012; Grewal, et al., 2004; Kalsi, et al., 2012; Malm & Nilssen, 2008; Yesilipek, et al., 2012).

A prevenção resume-se ao diagnóstico pré-natal e identificação de portadores (Borgwardt, et al., 2013; Malm & Nilssen, 2008). Existem vários relatórios de diagnósticos pré-natais da  $\alpha$ -Manosidose, incluindo demonstração da atividade da  $\alpha$ -Manosidase nos trofoblastos e usando vilosidades coriônicas e células do líquido amniótico (Sun & Wolfe, 2001).

## **3. Princípios Gerais de Tratamento**

Em relação a modalidades de tratamento, inicialmente foi tentada a utilização de zinco, que não levou a melhorias clínicas ou de desenvolvimento. (Broomfield, et al., 2010; Sun & Wolfe, 2001)

Atualmente, existem três modalidades terapêuticas: terapia de substituição de enzima, transplante de células hematopoiéticas (TCH) e terapia genética (Broomfield, et al., 2010; Sun & Wolfe, 2001).

A terapia de substituição enzimática está em fase de preparação de estudos humanos – tendo tido bons resultados em modelos animais. Mais recentemente surgiu a terapia genética, tendo sido conseguido expressão de  $\alpha$ -Manosidase nos neurónios, levando a sintomas mais moderados e maior sobrevivência nos animais submetidos a este tratamento (Malm & Nilssen, 2008; Mynarek, et al., 2012). Destas três modalidades, a única realizada em humanos é o TCH, desta forma será discutido no presente trabalho o tratamento com TCH (Broomfield, et al., 2010).

Neste momento, o tratamento da  $\alpha$ -Manosidose passa por TCH (Borgwardt, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Mynarek, et al., 2012; Yesilipek, et al., 2012), que tem mostrado bons resultados, embora variáveis, e deve ser ponderado tendo em conta a morbilidade e mortalidade associada (Borgwardt, et al., 2013; Broomfield, et al., 2010; Yesilipek, et al., 2012). O TCH é uma terapia efetiva para algumas doenças metabólicas associadas a disfunção neuronal, podendo prevenir maior deterioração neuro-cognitiva e aumentar a taxa de sobrevivência nestas doenças. Até à data não existe nenhum tratamento que permita curar esta patologia (Grewal, et al., 2004).

#### **4. Saúde Oral e Princípios na abordagem em Medicina Dentária**

Os pacientes com  $\alpha$ -Manosidose apresentam algumas características desta doença na cavidade oral: nódulos hiperplásicos na gengiva, cujos exames histológicos mostraram infiltração de histiócitos (Ibrahim, et al., 2011), macroglossia, dentes mais espaçados (Ibrahim, et al., 2011; Kalsi, et al., 2012), retrognatismo ou prognatismo (Kalsi, et al., 2012).

Foram encontrados alguns casos de hiperplasia e hipertrofia gengival em pacientes com doenças de armazenamento lisossómico, estando um deles relacionado com a  $\alpha$ -Manosidose (Kalsi, et al., 2012).

As lesões de cárie parecem ser frequentes em pacientes com  $\alpha$ -Manosidose devido à reduzida qualidade dentária juntamente com bruxismo ou refluxo gástrico. Visitas regulares ao médico dentista e uma boa higiene oral, são obviamente importantes (Malm & Nilssen, 2008).

Kalsi *et al.* (2012), relataram um caso de dois irmãos diagnosticados com  $\alpha$ -Manosidose, cujo grau de severidade era diferente em cada um, tendo sido verificado a presença de doença periodontal em ambos. O estudo destes dois pacientes mostrou que a presença da patologia provavelmente torna os indivíduos mais suscetíveis a doença periodontal mais severa, tendo em conta os patogéneos encontrados - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* em ambos e *Porphyromonas gingivalis* num dos irmãos – e que a severidade da doença periodontal aparentemente foi aumentada pela severidade da  $\alpha$ -Manosidose. O irmão que apresentava o tipo mais severo de  $\alpha$ -Manosidose, apresentava mais destruição periodontal e perda óssea. Além disso, com o mesmo tratamento realizado para a doença periodontal nos dois irmãos, o indivíduo com maior severidade de ambas as doenças, manteve os problemas periodontais e perda óssea.

A importância da resposta do paciente na patogénese da doença periodontal é bem conhecida, tendo os leucócitos polimorfonucleares (PMN) um papel importante, como mostrado em casos em que há maior destruição periodontal em pacientes com redução na fagocitose por PMN ou fagocitose deficitária. Além dos PMN, também têm sido reportados casos de periodontite agressiva em pacientes com deficiências na interleucina 2 (IL-2) (Kalsi, et al., 2012).

Malm *et al.* (2008), estudaram o estado imunológico e observaram que a nível celular, os pacientes com  $\alpha$ -Manosidose apresentam um número reduzido de PMN e um factor sérico no plasma que inibe a fagocitose pelos PMN, comprometendo a fagocitose bacteriana intracelular. A nível humoral, estes pacientes apresentam uma baixa capacidade de produção de anticorpos após exposição ao antígeno, o que traduz uma maior dificuldade em combater infeções bacterianas.

Adicionalmente, os resíduos ricos em manose 5 e 6 presentes em pacientes com  $\alpha$ -Manosidose, ligam-se aos recetores de IL-2, comprometendo as respostas dependentes da mesma (ativa células T, B e NK). Desta forma, é sugerido que a  $\alpha$ -Manosidose aumente a suscetibilidade de um indivíduo à doença periodontal. Contudo, são necessários mais estudos para criar evidência científica (Kalsi, et al., 2012).

Na abordagem em Medicina Dentária, os pacientes com  $\alpha$ -Manosidose, terão sempre necessidades especiais, de prevenção e tratamento, pois mesmo que ocorram algumas melhorias da sua condição geral de saúde, as sequelas nunca se resolvem totalmente (Grewal, et al., 2004; Mynarek, et al., 2012).

De uma forma geral, o índice de saúde oral pode ser pior do que em indivíduos saudáveis, devido a infeções orais e doença periodontal, esmalte irregular, maloclusão moderada a severa e a defeitos craniofaciais (Kenney, et al., 2008).

Define-se “pacientes com necessidades especiais”, pacientes com qualquer limitação física, mental, sensorial, comportamental, cognitiva, emocional e de desenvolvimento ou condição limitante que requer controlo e intervenção médica. A condição pode ser congénita, de desenvolvimento ou como consequência de doença, trauma ou causa ambiental, podendo impor limitações em atividades de cuidado diário ou em maior escala, afetando a vida do paciente (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012a).

Na consulta de Medicina Dentária, deve ser realizado um exame completo da cabeça, pescoço e cavidade oral, bem como uma avaliação periódica do risco de cárie.

Após a avaliação do grau de risco cariogénico e um exame completo clínico e radiográfico, é fundamental estabelecer um programa individualizado de saúde oral. É aconselhado informar os pais ou o prestador de cuidados de todos os aspetos encontrados e o tratamento recomendado (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012a).

Quando os pacientes com necessidades especiais vêm à consulta de Medicina Dentária é crítico uma comunicação apropriada ao seu desenvolvimento. Antes da consulta pode ser útil pedir informações aos pais sobre a criança, de modo ao profissional de saúde estar bem preparado. Inicialmente, deve ser feito um esforço para comunicar diretamente com o paciente durante o tratamento dentário. No caso do paciente não comunicar verbalmente, pode fazê-lo de forma não-tradicional (como gestos). Pode ser necessário que o acompanhante da criança tenha de estar presente para facilitar a comunicação ou fornecer informação que o paciente não é capaz de dar. Quando a comunicação com o paciente não é possível, devido por exemplo a problemas auditivos, o médico dentista tem de trabalhar com esses indivíduos no sentido de estabelecer um meio de comunicação efetivo (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012a).

O controlo de comportamento nestes pacientes pode ser mais complicado, devido à ansiedade ou à incapacidade de compreender no que consiste o tratamento dentário, podendo por isso mostrar-se não cooperantes ao tratamento. Na maior parte dos casos, com o auxílio dos pais/prestadores de cuidados, é possível controlar os pacientes com distúrbios mentais e físicos. As técnicas de controlo de comportamento podem implicar o recurso à estabilização de proteção, sedação ou anestesia geral em meio hospitalar (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012a; American Academy of Pediatric Dentistry, 2012b).

A educação dos pais ou prestadores de cuidados é fundamental para garantir uma higiene oral apropriada e supervisionada. Deve ser desenvolvido um programa de higiene oral individualizado que tenha em consideração as características únicas de cada paciente (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012a).

Os programas preventivos de saúde oral, apesar de individualizados, assentam em princípios comuns:

- A escovagem com dentífrico fluoretado 2 vezes por dia;
- Adaptação de escovas podem ser adaptadas a indivíduos com dificuldades motoras;

- Recurso a escovas elétricas e porta-fios de forma a melhorar a cooperação do paciente e otimizar a eficácia da higiene oral;
- Recomenda-se a supervisão ou mesmo a realização da escovagem pelos pais ou prestadores de cuidados quando o paciente não o consegue fazer adequadamente;
- Deve ser discutida a possibilidade de adotar uma dieta não-cariogénica;
- Aplicação de selantes – reduz o risco de lesões de cárie em fissuras mais suscetíveis em dentes decíduos e permanentes (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012a; Kenney, et al., 2008);
- Aplicação tópica de flúor, em pacientes com elevado risco de cárie;
- Em casos de doença periodontal, os bochechos com clorohexidina podem ajudar. Em pacientes que não conseguem bochechar, pode-se aplicar a clorohexidina com uma escova;
- Os pacientes com problemas dentários severos podem ter de ser examinados a cada 2-3 meses ou com intervalos mais curtos, se necessário;
- Os pacientes com doença periodontal progressiva, devem ser indicados para um médico dentista periodontologista para avaliação e tratamento;
- Deve ainda haver um cuidado especial para possíveis traumas, com explicação prévia do que fazer para evitar trauma dentário e o que fazer se este acontecer.

## **5. Tratamento da $\alpha$ -Manosidose com Transplante de células hematopoiéticas**

O TCH pode fornecer ao paciente células produtoras da enzima provenientes do dador e melhorar os sintomas e manifestações associadas à  $\alpha$ -Manosidose. Assim, o objetivo deste tratamento é que as células produtoras de enzima do dador se estabeleçam nos tecidos do paciente e a transfiram para as células vizinhas (Yesilipek, et al., 2012). Esta transferência da enzima para as células do hospedeiro é realizada pelo processo normal de endocitose celular (Broomfield, et al., 2010).

O TCH é vantajoso relativamente à terapia de substituição da enzima devido ao seu potencial de ultrapassar o problema da barreira hematoencefálica, já que a população de células microgliais do SNC é derivada dos macrófagos circulantes e



assim, o TCH providencia um meio de transporte para a penetração do SNC (Broomfield, et al., 2010). No entanto, alguns modelos animais mostraram que o enxerto do SNC é lento, e 1 ano após o transplante, estas novas células foram encontradas maioritariamente na distribuição perivascular e leptomeníngea, com pouca penetração no parênquima. Para a endocitose enzimática, é necessário que as células estejam em contacto com as células produtoras de  $\alpha$ -Manosidase assim, podem haver zonas do cérebro onde a quantidade de enzima disponível seja limitada (Broomfield, et al., 2010).

Embora o TCH seja considerado a única opção terapêutica disponível para a substituição enzimática, os dados sobre a sua eficácia e segurança são muito limitados (Yesilipek, et al., 2012). Os riscos e benefícios do transplante devem ser convenientemente avaliados pelo médico, paciente e família. Com os avanços nos cuidados pós-transplante e avaliação imuno-fenotípica mais precisa, os transplantes a partir de dadores não-familiares têm-se tornado mais seguros. No entanto, ainda existem riscos que devem ser ponderados, como falha do transplante e Doença enxerto-hospedeiro (Grewal, et al., 2004).

Os níveis de enzima em dadores familiares heterozigóticos são baixos e mais baixos se ocorrer quimerismo misto após o transplante quando usado um dador portador da doença, o que reduz o valor dos indivíduos como dadores. Assim, deve-se preferir pacientes não-portadores da doença compatíveis com o paciente. É recomendado que seja avaliado os níveis de enzima do possível dador antes do transplante (Peters & Steward, 2003). Além disso, deve ser tido em conta que é absolutamente necessário um bom enxerto mieloide. Quando não é possível utilizar um dador familiar compatível – normalmente começa-se por tentar encontrar um familiar que seja compatível, pode-se recorrer a dadores não-familiares compatíveis (Peters & Steward, 2003; Yesilipek, et al., 2012).

As fontes de células hematopoiéticas podem ser: a medula óssea, sangue do cordão umbilical e sangue periférico, tendo havido um crescente interesse no sangue do cordão umbilical e no sangue periférico e na sua utilização como fonte de células hematopoiéticas (Peters & Steward, 2003).

Em pacientes com  $\alpha$ -Manosidose, a primeira indicação para propor o TCH é a preservação da função neuro-cognitiva e a prevenção de morte precoce. O grupo de pacientes que manifestam o tipo I, caracterizado por uma rápida progressão e morte entre os 3-12 anos, devem ser candidatos para TCH, na ausência de outra terapia

efetiva. Pelo contrário, os pacientes com o tipo II, manifestam uma progressão mais lenta da doença, sendo a decisão de propor este tratamento muito mais complexa. Os que apresentarem desde cedo sinais de déficit neuro-cognitivo progressivo, podem ser elegíveis para o TCH (Grewal, et al., 2004).

Tem sido observado que, após o transplante com sucesso, há uma correção das características somáticas da doença e uma não progressão das manifestações neurológicas (Broomfield, et al., 2010). Em pacientes com défices intelectuais prévios ao transplante, foi observado uma estabilização mas não uma reversão, sendo a identificação precoce destes pacientes e o seu encaminhamento, crucial no seu tratamento (Grewal, et al., 2004).

Wall, *et al.* (1998), descreveram um caso clínico de um paciente infantil e observaram que o transplante reverteu rapidamente a organomegália e provocou a normalização dos valores enzimáticos nos leucócitos no sangue periférico. No estudo de Mynarek *et al.* (2012), foram realizados 17 TCH em pacientes diagnosticados com  $\alpha$ -Manosidose e foi observado que após o transplante, houve melhoria do desenvolvimento (embora nenhum tenha atingido um nível de desenvolvimento normal); recuperação de alguma da capacidade auditiva; estabilização e melhoria das anormalidades esqueléticas nalguns casos. Foi ainda observado que os pacientes que sofreram menos efeitos secundários ao transplante, apresentaram melhores resultados no desenvolvimento neurológico e melhor interação social. Assim, são necessárias estratégias para reduzir os efeitos secundários do TCH.

Têm sido verificados mais benefícios em pacientes mais jovens submetidos a TCH, antes dos sintomas relacionados com a doença se desenvolvam (Yesilipek, et al., 2012), uma vez que previne a maior parte das complicações sistémicas da  $\alpha$ -Manosidose e limita o comprometimento cognitivo (Broomfield, et al., 2010). Segundo o caso apresentado por Broomfield *et al.* (2010), foi sugerido que mesmo transplantes efetuados mais tardiamente ajudam a resolver algumas das características sistémicas da doença e pode estabilizar a função cerebral.

Para aumentar a probabilidade de um bom resultado, é essencial que a tomada de decisão sobre recomendar TCH e quando o fazer, seja feita de forma consciente por uma equipa multidisciplinar, bem como providenciar acompanhamento pré e pós-transplante (Peters & Steward, 2003).

## **5.1 Abordagem em Medicina Dentária do transplantado com células hematopoiéticas**

Os pacientes submetidos a TCH vão passar por um longo período de tempo sem que seja possível realizar tratamentos dentários e apresentam maior risco de desenvolver complicações orais, como por exemplo a mucosite e a hemorragia oral, sendo importante o seu controlo regular.

O TCH tem-se tornado numa terapia aceite para crianças com diversas doenças (Majorana, et al., 2000), podendo ser autólogo (células do próprio paciente), alogénico (células de um dador compatível) ou isogénico (células de gêmeo idêntico) (Domínguez-Reyes, et al., 2003).

Embora tenham sido feitos alguns avanços em diversas áreas de tratamento de suporte, as complicações orais continuam a ser uma causa significativa de morbilidade e raramente, mortalidade (devido por exemplo, a infeções que progridam rapidamente devido ao estado de imunossupressão do paciente). O médico dentista tem um papel-chave no diagnóstico, prevenção e tratamento destas complicações com origem na cavidade oral (Majorana, et al., 2000).

Dependendo da perspetiva do autor, o percurso do transplante pode ser dividido em vários estádios. O risco para complicações orais está diretamente relacionado com os eventos de cada estadio, e a sua influência nas patologias da cavidade oral (Majorana, et al., 2000). Estes autores, dividiram o processo do transplante em 5 estádios diferentes baseado nos eventos fisiológicos e biológicos ou toxicidade relacionada a terapêutica afetando a cavidade oral. O 5º estadio tem como base o aumento de crianças que sobrevivem ao TCH a longo-prazo, a importância de estar atento às necessidades de cuidados orais e as considerações para os pacientes.

Assim, os pacientes elegíveis para TCH, passam por 5 fases distintas, que englobam fases pré e pós-transplante:

1. Pré-Condicionamento ou Avaliação Pré-Transplante
2. Regime de Condicionamento até Enxerto inicial
3. Enxerto Inicial até níveis de circulação normais
4. Até Recuperação Imunológica
5. Sobrevivência a longo prazo

Seguidamente, serão descritas as principais implicações na abordagem médico-dentária em cada uma destas fases.

### Fase 1: Pré-Condicionamento ou Avaliação pré-transplante

Nesta fase, o paciente vai ser avaliado para verificar se pode ser submetido a transplante, é identificado um dador compatível e é realizada a colheita de células. Como os tratamentos dentários eletivos terão de ser adiados até recuperação imunológica, é importante que todos os tratamentos sejam concluídos antes do paciente ser submetido a terapêuticas imunossupressoras.

Assim, os principais objetivos da equipa médico-dentária são: identificar e eliminar todas as potenciais infeções ou infeções ativas; identificar e eliminar todas as fontes de trauma e irritação.

A avaliação deve incluir o exame de diagnóstico ao nível da mucosa, periodonto, dentição, cabeça e pescoço. Devem ser realizados exames radiográficos apropriados, como ortopantomografia e radiografias periapicais e bite-wings, para complementar a observação clínica. É importante identificar doenças orais ou determinadas condições que podem ser exacerbadas e complicar as etapas seguintes do transplante.

Diversos autores reuniram os principais requisitos a assegurar no paciente (American Academy of Pediatric Dentistry, 2013; American Academy of Pediatric Dentistry, 2014; Da Fonseca, 2000; Majorana, et al., 2000):

- Eliminar infeções orais ou dentárias ativas – lesões de cárie dentária, infeções periodontais, patologias endodônticas, assim como infeções das mucosas como a candidíase;
- Eliminar fontes de trauma – dentes com mobilidade, esfoliação de dentes decíduos, restaurações fraturadas e braquetes ortodônticos;
- Estabelecer de um protocolo de higiene oral apropriado para o paciente.

É importante avaliar o estado médico do paciente (especialmente avaliação do hemograma) antes de iniciar qualquer tratamento dentário, tendo especial atenção aos riscos de infeção e hemorragia. Deve ser feita uma avaliação tendo em conta os riscos e benefícios de um determinado tratamento dentário.

Deve ser prescrita antibioticoterapia em pacientes em risco de contrair infeção após um procedimento dentário, devido a neutropénia ou imunossupressão, para evitar agravamento e envolvimento sistémico. Até ser provada evidência científica sobre profilaxia antibiótica para pacientes a ser submetidos a transplante, Majorana *et al.* (2000), adotaram as *guidelines* da Associação Americana do Coração para a prevenção de endocardite bacteriana. (Anexo 2, Tabela 1)

Sempre que possível, as lesões de cárie dentária devem ser tratadas antes do TCH, pois pode não ser possível restaurar durante algum tempo após o transplante, e a lesão vai evoluindo podendo comprometer seriamente a saúde oral. Embora as restaurações definitivas sejam as ideais, as restaurações temporárias podem estabilizar os dentes até ser possível realizar tratamento definitivo. A aplicação tópica de flúor pode estabilizar lesões de cárie iniciais. A terapia endodôntica e a extração devem ser tidas em conta quando existe risco de exposição pulpar por lesão de cárie e se o dente não estiver vital.

Os dentes com infecções endodônticas ou abscessos devem ser tratados rápida e definitivamente por tratamento endodôntico ou extração. Não existe consenso sobre a melhor abordagem: extração ou tratamento endodôntico em pacientes que vão ser submetidos ao TCH.

Em dentes decíduos, a pulpotomia está indicada em casos de exposição pulpar por remoção de cárie em dentes sem patologias pulpares ou pulpite irreversível, ou em casos de exposição após trauma dentário, em que se verifique que o tecido pulpar radicular encontra-se vital sem supuração, purulência ou hemorragia excessiva. Em relação à pulpectomia, está indicada em dentes decíduos com pulpite irreversível ou necrose, ou casos em que estava planeado a pulpotomia tendo-se verificado que o dente não preenchia os requisitos de vitalidade pulpar radicular. Para se realizar a pulpectomia, as raízes dos dentes decíduos devem mostrar pouca ou nenhuma reabsorção, e os materiais utilizados devem permitir a sua exfoliação e normal erupção do dente permanente. Em dentes permanentes, está indicada a pulpotomia parcial em dentes vitais com exposição pulpar por cárie em que a hemorragia é controlada rapidamente ou pós-trauma. No que toca a dentes não vitais, está indicada a pulpectomia em dentes com ápex encerrado e apexogénese em dentes permanentes jovens com ápex aberto (American Academy of Pediatric Dentistry, 2014). No entanto, a segurança da pulpotomia ou pulpectomia em pacientes pediátricos pré-TCH ainda não foi estabelecida. No caso de ser realizado tratamento endodôntico antes do transplante, a infecção deve ficar resolvida antes do paciente ser submetido ao TCH, se não for possível resolver a infecção, o dente deve ser extraído (Majorana, et al., 2000).

A gengivite e a periodontite são, provavelmente, as infecções mais frequentes em pacientes submetidos a TCH. É portanto, extremamente importante avaliar cuidadosamente o estado periodontal. Deve ser avaliada a inflamação gengival, a profundidade de sondagem, a mobilidade dentária e a hemorragia.

É importante avaliar a efetividade da higiene oral através do índice de placa bacteriana e cálculo dentário, associado ao estado dos tecidos gengivais. A medição da profundidade de sondagem, destartarização e alisamento radicular devem ser realizados sempre que necessário e o estado de saúde do paciente o permitir. Pode ser necessário profiláxia antibiótica e transfusão de plaquetas, se a contagem absoluta de neutrófilos e plaquetas for baixa.

Quando os pacientes têm infecção periodontal significativa mas uma contagem baixa de neutrófilos e/ou apresentam risco de hemorragia, o tratamento pode ser dividido por várias etapas: Numa fase inicial, podem ser aplicados agentes antimicrobianos (por exemplo: clorhexidina) de modo a reduzir os níveis bacterianos e a inflamação gengival. À medida que os níveis de inflamação diminuem, podem ser iniciados os tratamentos profissionais (destartarização, alisamento radicular, etc.). Imediatamente antes e durante qualquer tratamento dentário, o bochecho com agentes antimicrobianos tópicos pode ser usado para diminuir a carga bacteriana e reduzir bacteriemia. A utilização de antibióticos sulculares ainda não apresenta *guidelines* para a sua aplicação segura.

No caso da criança ter dentes decíduos em fase de exfoliação, estes podem ser deixados para exfoliar naturalmente, uma vez que não foram observadas complicações relacionadas com exfoliação de dentes decíduos.

Devem ser extraídos os dentes com lesões de cárie profundas não restauráveis ou com doença periodontal significativa (bolsas profundas, mobilidade, história de abscesso). Durante a extração o trauma deve ser minimizado e o encerramento primário deve ser obtido sempre que possível para uma rápida cicatrização. (Anexo 2, Tabela 2)

Um dos objetivos mais importantes desta fase é motivar os pacientes (e os pais ou responsáveis) a manter um bom nível de higiene oral. É muito importante para a saúde do paciente e para reduzir complicações orais manter bons métodos de remoção de placa dos dentes e gengiva. A acumulação de placa bacteriana aumenta o risco de infeções locais e hemorragia, pois tem vindo a tornar-se claro que as bactérias orais aumentam o risco e severidade de mucosite oral. Assim, é necessário instruir o paciente para protocolos efetivos no controlo de placa, como se discrimina abaixo:

- Escovagem – Os pacientes devem ser encorajados a usar escovas extra-macias para reduzir o risco de trauma dos tecidos gengivais e moles, e a escovagem deve ser supervisionada por um profissional de saúde oral, ou pelos pais para assegurar que é completa e o mais atraumática possível.

Deve ser realizada 1-2 vezes por dia, de preferência com pasta fluoretada. Em pacientes com mucosite ou lesões na cavidade oral, a utilização de pasta de dentes pode ser descontinuada se causar ardor ou irritação, e retomada após resolução da condição. Quando tolerada, a escovagem da língua pode ajudar a reduzir os níveis bacterianos da sua superfície. Marjorana *et al.*(2000), observaram que as escovas elétricas foram especialmente efetivas na remoção de placa bacteriana, e os pacientes utilizaram este tipo de escovas com sucesso durante todo o processo do TCH sem qualquer incidente.

- Fio dentário – A sua utilização diária (1 vez por dia) cuidada e atraumática deve ser encorajada para a remoção de placa bacteriana do espaço interproximal, se o paciente o tolerar fisicamente. Pacientes com elevado risco de cárie ou xerostomia, devem realizar aplicação tópica de flúor (bochechos ou gel).
- Bochechos suaves – Durante as etapas iniciais do processo do transplante, os pacientes devem utilizá-los para remover detritos, lubrificar as superfícies das mucosas, e reduzir dor oral leve a moderada. Algumas das solução que podem ser usadas são a solução salina a 0,9%; soluções de bicarbonato de sódio; combinação de solução salina e de bicarbonato de sódio. Devem ser aconselhados 8-12 bochechos em intervalos frequentes durante o dia. Inicialmente, a cada 4-6 horas é suficiente, mas com o desenvolvimento de mucosite e xerostomia, a frequência pode ser aumentada até, pelo menos, 1 bochecho por hora ou mais, enquanto o paciente está acordado.
- Bochechos antibacterianos – A utilização destes bochechos rotineiramente permanece controverso. Existem estudos que mostram algum benefício com bochecho de clorohexidina (redução de mucosite e colonização por *Candida*), no entanto outros não mostraram os mesmos resultados. Parece claro que, soluções de clorohexidina devem ser aconselhadas em casos em que a remoção mecânica da placa bacteriana não é possível e /ou apresente infecção gengival significativa.
- Antifúngicos orais tópicos – A profilaxia com antifúngicos orais tópicos parece ter uma eficácia variável na prevenção da colonização e infecção

fúngica em pacientes imunocomprometidos. Numerosos estudos não conseguiram demonstrar nenhuma ação da suspensão de nistatina que levasse a uma redução substancial da incidência tanto da infecção/colonização orofaríngea como de infecções sistêmicas por *Candida* em pacientes imunocomprometidos, no entanto continua a ser utilizado. Tem vindo a ser demonstrado que a profilaxia com antifúngicos sistêmicos pode reduzir efetivamente os níveis gerais de colonização oral fúngica e reduzir o risco de candidíase oral, sendo que é considerado como agente de escolha, o fluoconazol. Majorana, *et al.* (2000), sugerem que se evite a utilização de peróxido de hidrogénio de forma rotineira, uma vez que os seus potenciais benefícios, contribuindo na limpeza da mucosa oral e libertação de oxigénio, são ultrapassados pela sua tendência em interferir com a função dos fibroblastos em reparar ulcerações e a tendência para provocar irritação e secura da mucosa; além disso, não é bem tolerado por crianças. Sendo assim, a utilização do peróxido de hidrogénio deve ser reservado para condições específicas e não como rotina diária. Bochechos ou medicação com álcool e condimentos alimentares mais intensos devem ser evitados em pacientes com mucosite sempre que possível, pois vão aumentar a dor e o ardor.

No que diz respeito ao tratamento ortodôntico, as bandas ortodônticas, braquetes, arames, entre outros, aumentam significativamente o risco de trauma da mucosa e infecção secundária. Podem ainda comprometer a efetividade e eficiência da higiene oral. Este aumento do risco de desenvolvimento de sequelas orais significativas, justifica a sua remoção previamente ao regime de condicionamento a que os pacientes vão ser submetidos. Uma vez que o paciente recupere o suficiente após o transplante, o tratamento ortodôntico pode ser recommçado. É aconselhado evitar a utilização de aparelhos removíveis até a mucosite oral pós-transplante estar resolvida, para evitar trauma dos tecidos moles.

O envolvimento da equipa médico-dentária é extremamente importante durante esta etapa, uma vez que a saúde oral estabilizada pode diminuir significativamente o risco de complicações nas etapas pós-transplante. Além disso, até que os cuidados dentários possam ser retomados vão decorrer alguns meses (8-12 meses ou mais), sendo importante que a saúde oral seja estabilizada ao máximo, dentro dos limites médicos de cada paciente.



### Fase 2: Regime de Condicionamento até enxerto inicial

O regime de condicionamento envolve protocolos de elevada dose de quimioterapia, com ou sem radioterapia associada. Este regime provoca imunossupressão dos pacientes que irão receber transplante. De seguida é realizado o transplante das células hematopoiéticas.

Diversos autores descreveram as complicações orais durante esta fase, relacionadas quer com a toxicidade do regime de condicionamento, quer com a imunossupressão (American Academy of Pediatric Dentistry, 2013; Domínguez-Reyes, et al., 2003; Majorana, et al., 2000; Vagliano, et al., 2011):

A complicação oral mais frequente e notória é a **Mucosite**, podendo variar desde a forma de eritema suave e atrofia moderada da mucosa até ulceração severa da mucosa. As úlceras causadas pela mucosite são dolorosas e potenciais locais para infeção secundária ou vias de entrada para flora endógena. Estes sintomas são acompanhados por dor e intolerância ao quente, frio e comida ácida e picante, que podem comprometer a comunicação verbal, ingestão de medicação e alimentos. A severidade está relacionada com a toxicidade do regime de condicionamento sobre a mucosa, embora a possa ser influenciada por variados fatores, como se encontra abordado nos seguintes pontos:

- Um regime de condicionamento que utilize radiação corporal total, provoca consistentemente mucosite mais severa. A severidade pode ser diminuída através do fracionamento da radiação, especialmente para doses únicas diárias, mesmo que as doses de radiação total sejam mais elevadas. Esta vantagem começa a ser menos evidente quando são usadas múltiplas doses por dia.
- Regimes que utilizam apenas ciclofosfamida, não provocam mucosite de forma significativa. Protocolos de quimioterapia com múltiplos agentes vão ocasionar casos mais severos do que protocolos com único fármaco.
- Os locais mais afetados são: mucosa labial e jugal, pavimento da boca, superfície ventral da língua, podendo mesmo afetar a parte inicial da mucosa orofaríngea.

- Majorana *et al.*(2000), verificou que em pacientes com idades inferiores a 6 anos há uma tendência para a mucosite ser menos severa do que em pacientes mais velhos e tende a resolver-se mais rapidamente.
- Além de afetar a ingestão de alimentos e líquidos, pode ainda levar ao constrangimento da via aérea orofaríngea, secundária ao aumento de volume, hemorragia, e diminuição da proteção da via aérea devido à redução do reflexo de vômito. Assim, os pacientes têm maior risco de desenvolver pneumonia por aspiração.
- Torna-se clinicamente evidente vários dias após o transplante, geralmente iniciando 6-12 dias após o mesmo. Casos não complicados, normalmente resolvem entre 6-21 dias após TCH.
- O tratamento foca-se na redução de fatores que possam aumentar o dano para a mucosa e causar mais irritação, e controlo da sintomatologia dolorosa com bochechos suaves (acima referidos), anestésicos tópicos, bochechos anti-inflamatórios (como ibuprofeno) ou agentes protetores da mucosa. O controlo da xerostomia e a introdução de estratégias para redução da colonização de microflora oral, pode ajudar a reduzir a severidade. Os estudos têm-se focado na utilização de citocinas e fatores de crescimento para reduzir as influências tóxicas na mucosa oral e promover uma rápida re-epitelização, bem como de agentes antimicrobianos tópicos para reduzir a influência da microflora oral na mucosa afetada. A verdadeira eficácia da clorhexidina não está bem demonstrada, devido aos diversos resultados contraditórios existentes – o verdadeiro problema pode estar associado ao veículo usado nas soluções de clorhexidina (álcool e agentes corantes e aromatizantes), que causam ardor e reduz drasticamente a cooperação do paciente (Majorana, et al., 2000).

Com a eliminação completa do sistema imune, os pacientes estão em risco de desenvolver qualquer tipo de **infecção** oral durante esta fase, sejam infecções virais – Vírus Herpes Simplex, Citomegalovírus e Adenovírus, infecções fúngicas – *Candida*, *Aspergillus*, ou infecções bacterianas.

Parece provável que o uso de profilaxia antibiótica sistémica ou prescrição precoce de antibióticos para pacientes com febre e neutropénia influencie a colonização

oral, mas não foi realizado nenhum estudo detalhado sobre este assunto. Além disso, a escovagem e uso de fio dentário pode reduzir a flora microbiana oral nos tecidos com risco de infecção local ou bacteriemia.

Quando ocorre infecção é importante utilizar técnicas de diagnóstico laboratoriais para identificar os organismos responsáveis, podendo ser utilizados antibióticos sistêmicos juntamente com tópicos se os organismos forem sensíveis aos escolhidos, e controlar os sintomas, devido às apresentações atípicas das infecções orais na fase de imunossupressão. É aconselhada a presença de um especialista em doenças infecciosas para o estabelecimento de um plano de tratamento.

É usado Aciclovir (oral ou intravenoso), ou Valaciclovir, para prevenir a reativação vírus Herpes Simplex (VHS) e Aciclovir intravenoso no tratamento de infecções por este vírus. O risco de reativação é maior, aproximadamente 35 dias após o transplante. É comum o aparecimento repentino de estomatite herpética logo após a descontinuação da terapêutica profilática acima referida, sendo por isso necessário estar atento e vigilante quando a medicação é parada. Infecções por VHS resistentes ao Aciclovir têm vindo aumentar logo, pacientes cujas infecções não respondem ao tratamento devem ser considerados para terapia alternativa, mas avaliando primeiro a possibilidade do tratamento estar a ser ineficaz por má absorção oral do Aciclovir.

Os protocolos de profilaxia antifúngica sistêmica usa Azóis, especialmente o Fluoconazol com ou sem agentes tópicos adicionais para infecções orais. No tratamento de infecções por *Candida* são usados: Nistatina (bochechos), Miconazol (gel), Clotrimazol ou Anfotericina B (bochechos), embora seja justificado a utilização de uma combinação de agentes tópicos e sistêmicos para reduzir o risco de envolvimento sistêmico. Casos de infecções invasivas por *Candida* ou fungos filamentosos (como *Aspergillus*) são tratados com antifúngicos sistêmicos agressivos e ressecção cirúrgica.

As infecções bacterianas envolvem, maioritariamente, o tecido gengival, embora qualquer superfície mucosa possa ser afetada; podendo resultar em bacteriemia.

Para além da mucosite, a **hemorragia** na cavidade oral é outra das complicações mais prevalentes e apresenta grande variabilidade na sua severidade. Os fatores de risco mais comuns são a trombocitopenia, coagulopatias, infecções da mucosa (especialmente VHS) e trauma. No caso de trombocitopenia e na presença de destruição da mucosa ou infecção, a hemorragia da cavidade oral pode ser problemática mas raramente é clinicamente significativa. Quando o paciente consegue manter os níveis de plaquetas acima dos 20000/mm<sup>3</sup>, a incidência e severidade da hemorragia é notoriamente menor.

Inicialmente é controlada com pressão direta, de seguida recorre-se a agentes hemostáticos tópicos, ácido trenexâmico como bochecho e vasoconstritores tópicos (como epinefrina), que podem ser usados individualmente ou combinados. Casos de hemorragia mais persistente ou severa requer terapia sistémica, incluindo administração de plaquetas ou agentes anti-hemorrágicos.

A **Disfunção das glândulas salivares** está relacionada primariamente ao regime de condicionamento (quimioterapia e/ou radiação) e medicação anticolinérgica. As características clínicas podem incluir: parotidite, saliva viscosa e xerostomia. Embora menos preocupante em pacientes pediátricos, a **xerostomia** continua a provocar preocupação devido à importância da saliva para a manutenção da saúde oral. O tratamento foca-se maioritariamente na sintomatologia, estando os principais métodos de atuação abaixo descritos:

- Estimulação de saliva através de pastilhas sem açúcar, especialmente de sabor a limão pode ajudar a secar ligeira da boca.
- Saliva artificial para xerostomia leve sintomática.
- Sialogogos como a pilocarpina ou o betanecol podem ser efetivos na prevenção e tratamento da xerostomia. Dosagem deve ser controlada de forma a maximizar os benefícios e minimizar os efeitos secundários;
- A manutenção de uma boa higiene oral juntamente com aplicação tópica de flúor é importante para reduzir o risco de lesões cárie;
- Uma vez que a xerostomia aumenta o risco de crescimento excessivo de *Candida*, deve ser indicada terapia antifúngica em pacientes com crescimento ou infeção por *Candida*.
- Lábios secos ou gretados podem ser lubrificados com batom ou cremes.

Os regimes de condicionamento são uma causa frequente para a perda da capacidade de discriminação do paladar ou alteração do mesmo – **disgeusia**. Os pacientes geralmente recuperam-no 1-3 meses após o transplante. Atualmente, o principal protocolo de atuação nestes casos passa por aumentar o tempero da comida, aumentar o olfato, aparência e textura dos alimentos.

São ainda relatados casos de dor na cavidade oral e disfunções temporomandibulares (incluindo dor no maxilar inferior, de cabeça e na articulação).

O paciente deve ser seguido regularmente para controlo das alterações na cavidade oral e reforço da importância de um excelente cuidado oral. Normalmente não

são permitidos tratamentos dentários nesta fase devida à imunossupressão do paciente. Se for necessário um tratamento de urgência, o médico dentista deve consultar a equipa médica responsável pelo paciente, antes de iniciar qualquer procedimento.

### Fase 3: Enxerto inicial até níveis de circulação normais

Diversos autores mostram que as complicações orais agudas devido a toxicidade do regime de condicionamento começam a resolver-se. No entanto, a imunossupressão e as disfunções imunes juntamente com a toxicidade tardia do regime de condicionamento, são responsáveis pela maioria das complicações orais observadas nesta fase (American Academy of Pediatric Dentistry, 2013; Domínguez-Reyes, et al., 2003; Majorana, et al., 2000):

A **Doença enxerto-hospedeiro (DEH) aguda** pode ocorrer em pacientes submetidos a transplante alogénico; falha de transplante e recorrência também podem resultar em complicações orais.

A DEH é caracterizada por imunodeficiência primária, diarreia, perda de peso, alterações dermatológicas e hepáticas. Usualmente, a boca é afetada em 80% dos pacientes, sendo que o primeiro sintoma é geralmente, uma série de estrias esbranquiçadas na mucosa oral, semelhante ao líquen plano, seguido por mucosite, xerostomia e infeções. Frequentemente surgem úlceras dolorosas que dificultam a alimentação levando a um completo desleixo da higiene oral.

A DEH oral aguda pode ser observada nesta fase, embora a sua frequência seja mais baixa em crianças comparativamente com adultos. Habitualmente, as lesões associadas a DEH estão presentes como parte de um envolvimento multi-sistémico, mas em muitos pacientes, estas lesões podem ser os primeiros e/ou únicos sintomas. Clinicamente, apresentam-se como uma combinação entre eritema e atrofia da mucosa e alterações liquenoides, apresentando-se como estrias hiperqueratóticas, pápulas e placas. A DEH pode ainda afetar as glândulas salivares, podendo causar xerostomia. É importante que estes pacientes tenham uma cuidada higiene oral, uma vez que tem vindo a ser observado que a doença periodontal e infeções dentárias ativas exacerbam a DEH. O controlo da DEH oral é melhor por terapia sistémica, sendo que o principal objetivo da terapia tópica é reduzir os sintomas. Assim, a aplicação tópica de esteroides (na forma de bochecho, gel ou cremes) ajuda a reduzir os sintomas, como ardor, e reduzir a inflamação da mucosa.

Os casos não complicados de mucosite, no início desta fase já estão resolvidos, no entanto a profilaxia com metotrexato usada para prevenir DEH pode contribuir para o agravamento da mucosite e até mesmo impedir a sua resolução. Assim, casos de mucosite que persistam por mais de 3 semanas após o transplante, devem ser avaliadas para identificar a etiologia da possível infecção, e quando este prolongamento ocorre em pacientes submetidos a transplantes alogénicos, deve desencadear a suspeita DEH aguda.

Embora o risco de infeções orais comece a diminuir nesta fase, devido ao aumento de neutrófilos circulantes e melhor integridade da mucosa, as infeções continuam a ser uma preocupação. As mais comuns continuam a ser as virais (VHS) e fúngicas (*Candida albicans*), embora sejam importante mantermo-nos alerta para infeções menos usuais, incluindo infeção por Citomegalovírus – difícil de reconhecer clinicamente, apresentando lesões que variam de úlceras granulomatosas a úlceras cobertas por exsudato de fibrina.

Verifica-se uma redução das infeções bacterianas por aumento de neutrófilos, sendo necessário estar atento a infeções secundárias que, juntamente com possível hemorragia, podem estar associadas com exfoliação dos dentes decíduos e erupção dos dentes permanentes.

A xerostomia pode persistir vários meses após o transplante, mas normalmente, é observada uma melhoria no final de 1-2 meses. Inicialmente, a saliva vai-se tornando mais espessa (mais mucosa) como resultado da grande sensibilidade das glândulas serosas à quimioterapia e o fluxo salivar é também reduzido. O tratamento é direcionado para a sintomatologia como já foi referido, com manutenção de protocolos para evitar lesões de cárie dentária.

Ao contrário da fase anterior, os pacientes começam a ter um menor risco de hemorragia, devido ao aumento da capacidade de manter os níveis de plaquetas acima dos 20-25000/mm<sup>3</sup>.

Durante esta fase é possível realizar exame oral, no que toca a tratamentos dentários invasivos, incluindo destartarização e alisamento radicular, só devem ser realizados quando autorizados pela equipa médica responsável pelo TCH, devido ao estado de imunossupressão do paciente.

Deve ser aconselhado a manutenção de uma boa higiene oral, bem como de uma dieta não-cariogénica.

#### Fase 4: Até recuperação imunológica

Geralmente, em pacientes submetidos a transplantes autólogos após 2-3 meses, as consequências diretas do regime de condicionamento estão resolvidas e a saúde oral começa a estabilizar, com melhoria do paladar ou mesmo total recuperação. Em pacientes submetidos a transplante alogénico, a recuperação é mais demorada, principalmente se ocorrer DEH crónica, sendo que as lesões orais podem surgir mais cedo (por volta dos 70-80 dias pós-transplante).

Embora as complicações orais sejam mais reduzidas nesta fase, na literatura são relatados o desenvolvimento destas em alguns casos (American Academy of Pediatric Dentistry, 2013; Da Fonseca, 1998; Majorana, et al., 2000):

As manifestações orais da DEH crónica podem variar desde eritema suave regular e atrofia da mucosa até eritema severo generalizado e atrofia com úlceras pseudomembranosas cobertas por um exsudato de fibrina em qualquer zona da boca, podendo ainda estar associada a xerostomia. É de salientar mais uma vez, que estes sintomas podem ser as únicas manifestações da DEH crónica. A aplicação tópica de esteroides pode ser usada para reduzir desconforto e dor, bem como para promover a cicatrização das ulcerações. Como já foi referido, é necessário que estes pacientes mantenham uma higiene oral cuidada. Com a resolução da DEH crónica, a mucosa recupera, no entanto a sua superfície pode apresentar-se atrófica, com perda de papilas na língua e perda de queratina da gengiva marginal.

A frequência e severidade das infeções continua a diminuir, sendo ocasionalmente observada infeção por VHS, com ulcerações orais ou periorais isoladas. O risco de reativação do vírus Herpes zoster nas crianças é bastante baixa; lesões do Vírus do Papiloma Humano (HPV) podem ocorrer em qualquer superfície da mucosa oral, sendo que as mais comuns são as altamente queratinizadas como palato duro, gengiva e vermilhão do lábio; infeções fúngicas também se tornam menos comuns, tendo a candidíase oral como fatores de risco a xerostomia, DEH, terapia imunossupressora e terapia antibiótica de largo espectro.

Nesta fase, a grande maioria dos pacientes, reporta a resolução da secura da boca e as intervenções terapêuticas tornam-se menos necessárias. A resolução da xerostomia tende a ser mais lenta em pacientes submetidos a radioterapia total e com história de DEH. Em casos em que a xerostomia persista devem ser iniciados protocolos para redução do desenvolvimento de lesões de cárie – excelente higiene oral, aplicação tópica de flúor, aplicação de selantes e dieta adequada; devem ser seguidos de forma

regular para avaliação dentária e das mucosas com exames clínicos e radiológicos, sendo no entanto, recomendado que nenhum tratamento dentário eletivo deva ser iniciado antes da completa recuperação imunológica, apenas tratamentos de emergência fazendo sempre avaliação médica e dos cuidados necessários a ter.

Se houver necessidade de tratamento ortodôntico, o médico do paciente e os pais devem ser consultados.

#### Fase 5: Sobrevivência a logo-prazo

Em casos não complicados, a função imunológica encontra-se recuperada entre 6-9 meses após o transplante autólogo e entre 9-12 meses após o transplante alogénico. Complicações nesta fase foram associadas, por diversos autores, a consequências crônicas do regime de condicionamento, DEH e infeções tardias (American Academy of Pediatric Dentistry, 2013; Da Fonseca, 2000; Majorana, et al., 2000):

Os casos de xerostomia que persistam nesta fase, geralmente são permanentes, aumentando a necessidade de um acompanhamento periódico para evitar e diagnosticar precocemente lesões de cárie.

A frequência de infeções diminui, mas existem casos de infeção por HPV, sendo que o tratamento é determinado de caso para caso, dependendo das necessidades de cada paciente. Por vezes, a recuperação da função imune leva à redução e eliminação das lesões; outros casos, necessitam de tratamentos cirúrgicos.

Uma das complicações mais frequentes do regime de condicionamento em pacientes sobreviventes a longo-prazo são as alterações de crescimento e desenvolvimento dentário. Pacientes submetidos a transplante antes dos 12 anos de idade, têm maior risco de distúrbios do desenvolvimento envolvendo o tamanho, forma e erupção dos dentes, bem como do crescimento dos maxilares uma vez que, a lesão dos centros de crescimento dos maxilares pelo regime de condicionamento pode levar a diminuição do tamanho dos mesmos, causando alterações simétricas, muitas vezes não sendo diagnosticado clinicamente, sendo necessário recorrer a análise cefalométrica. Foram descritas múltiplas anomalias dentárias que incluem diminuição do tamanho das coroas dentárias, raízes mais curtas e cónicas, microdontia, agenésia, erupção atrasada e maior frequência de caninos maxilares impactados (Majorana, et al., 2000).

De todas as complicações que podem afetar um sobrevivente de transplante a longo-prazo, as mais sérias são as lesões malignas orais secundárias. O tipo mais comumente encontrado é o carcinoma de células pavimentosas, havendo um aumento



drástico do risco de o desenvolver, 2 ou mais anos após o transplante. Em muitos casos, este carcinoma é agressivo e responde pior às hipóteses de tratamento, por isso é crucial um diagnóstico precoce e rápido início de tratamento. O risco parece ser ainda maior em pacientes do sexo masculino com história de DEH. Portanto, o paciente deve ser seguido regularmente para exames extra e intraorais para o um diagnóstico precoce de eventual lesão maligna.

Estes pacientes devem visitar regularmente o médico dentista para exames de rotina, incluindo exames radiológicos. No entanto, tratamentos dentários eletivos devem ser evitados até 8-12 meses após o transplante para permitir uma total recuperação imunológica. A frequência destas visitas dependem da severidade dos problemas orais, hábitos de higiene oral e estado de saúde do paciente. Se surgirem urgências, o médico do paciente deve ser consultado antes de ser iniciado qualquer tratamento.

Os profissionais de saúde oral devem estar informados da história médica do pacientes e vigilantes para possíveis complicações da patologia inicial ou de tratamentos efetuados.

Pode ser necessário uma equipa médico-dentária multidisciplinar, envolvendo diversos especialistas (como ortodontista, por exemplo) para estabelecer um plano de tratamento adequado ao paciente. Não deve ser esquecido a importância da comunicação entre médico-dentista e médico do paciente para atualização do estado de saúde do paciente.

No que diz respeito ao paciente transplantado com TCH, facilmente se conclui que todas as fases (1-5) requerem cuidados específicos na consulta de Medicina Dentária. As melhores fases para proceder a tratamentos dentários são, sem dúvida, a Fase 1, a Fase 4 (quando a função imune do paciente está completamente recuperada) e a Fase 5.

Atualmente, não existe consenso sobre qual será a melhor abordagem no tratamento de um dente com infeção previamente ao transplante: extração ou tratamento endodôntico. Embora a pulpotomia e a pulpectomia estejam indicadas em alguns casos, não existe evidência científica sobre a sua segurança previamente ao TCH.

## **Conclusão**

Devido à falta de informação e divulgação sobre a  $\alpha$ -Manosidose, o médico dentista deve estar atento a sinais e sintomas que possam sugerir a presença desta patologia.

As crianças que apresentem manifestações orais características da doença, juntamente com características clínicas da  $\alpha$ -Manosidose, devem suscitar uma pesquisa mais detalhada da história clínica do paciente para um possível diagnóstico.

Atualmente, a única hipótese de tratamento disponível é o transplante de células hematopoéticas, que tem demonstrado bons resultados em repor os níveis da enzima  $\alpha$ -Manosidase e algumas melhorias em determinadas consequências desta doença, embora não haja evidência de completa recuperação.

O ideal é o médico dentista iniciar o acompanhamento da criança antes de esta ser submetida a qualquer regime de condicionamento, para que se consiga estabelecer um excelente estado de saúde oral com resolução de infecções ativas e outros problemas que possam estar presentes. Este tratamento, vai provocar variadas complicações orais e devido ao estado de imunossupressão do paciente, todos os tratamentos eletivos só poderão ser retomados aquando a completa recuperação imunológica. No caso de ocorrerem urgências, deve ser contactada a equipa médica do paciente antes de proceder a qualquer tratamento.

Mesmo após o transplante, estas crianças vão necessitar sempre de cuidados especiais, devido ao défice cognitivo e dificuldade de comunicação, sendo necessário controlos mais regulares e técnicas de controlo de comportamento bem adequadas a cada paciente; e devido às consequências orais associadas à doença e ao tratamento da mesma. Além disso, é aconselhada uma equipa multidisciplinar para conseguir um acompanhamento completo da criança – possível necessidade de tratamento ortodôntico, maior risco de lesões de cárie, patologias periodontais e lesões malignas da cavidade oral.

Com esta revisão foi possível verificar que existem poucos estudos que abordem a saúde oral em pacientes com  $\alpha$ -Manosidose, antes e depois do transplante, sendo que os existentes têm pouca evidência científica. Assim, são necessários mais estudos para se conseguir estabelecer uma relação entre a doença e os problemas orais das crianças, bem como o estabelecimento de um protocolo de atuação para o médico dentista.

## Referências Bibliográficas

1. **American Academy of Pediatric Dentistry.** Guideline on Management of Dental Patients with Special Health Care Needs. *Pediatric Dentistry Reference manual* 2012a; 34(5): 160-165.
2. **American Academy of Pediatric Dentistry.** Guideline on behavior guidance for the pediatric dental patient. *Pediatric Dentistry Reference manual* 2012b; 34: 170-182.
3. **American Academy of Pediatric Dentistry.** Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation Therapy. *Pediatric Dentistry Reference manual* 2013; 35(5): 185-193.
4. **American Academy of Pediatric Dentistry.** Guideline on Pulp Therapy for Primary and Immature Permanent Teeth. *Pediatric Dentistry Reference manual* 2014; 36(6): 242-250.
5. **Beck M, Olsen KJ, Wraith JE, Zeman J, Michalski JC, Saftig P, Fogh J.** Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8: 88.
6. **Borgwardt L, Dali CI, Fogh J, Månsson JE, Olsen KJ, Beck HC, Nielsen KG, Nielsen LH, Olsen SOE, Stensland HMF, Nilssen O, Wibrand F, Thuesen AM, Pearl T, Haugsted U, Saftig P, Blanz J, Jones SA, Tylki-Szymanska A, Guffon-Fouiloux G, Beck M, Lund AM.** Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2013; 36: 1015–1024.
7. **Broomfield AA, Chakrapani A, Wraith JE.** The effects of early and late bone marrow transplantation in siblings with alpha-mannosidosis. Is early haematopoietic cell transplantation the preferred treatment option?. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2010; 33(3): 123-127.
8. **Da Fonseca MA.** Pediatric bone marrow transplantation: oral complications and recommendations for care. *Pediatric Dentistry* 1998; 20(7): 384-394.
9. **Da Fonseca MA.** Long-term oral and craniofacial complications following pediatric bone marrow transplantation. *Pediatric Dentistry* 2000; 22(1): 57-62.

10. **Domínguez-Reyes A, Aznar-Martín T, Barbería-Leache E, Cabrera-Suárez E.** Oral manifestations of graft versus host disease. Case report. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal* 2003; 8: 361-365.
11. **Grewal SS, Shapiro EG, Krivit W, Charnas L, Lockman LA, Delaney KA, Davies SM, Wenger DA, Rimell FL, Abel S, Grovas AC, Orchard PJ, Wagner JE, Peters C.** Effective treatment of a-Mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pediatrics*, 2004; 144: 569-573.
12. **Ibrahim M, Abouzaid MA, Mehrez M, Din HG, Kamah GE.** *Gingival Diseases - Their Aetiology, Prevention and Treatment: Genetic Disorders Associated with Gingival Enlargement*. 2011 Dr. Fotinos Panagakos (Ed.), ISBN: 978-953-307-376-7, InTech.
13. **Kalsi JS, Auplish G, Johnson AR, Darbar UR.** Severe Periodontal Destruction in Alpha-mannosidosis: A Case Series. *Pediatric Dentistry* 2012; 34(5): 141-143.
14. **Kenney MK, Kogan MD, Crall JJ.** Parental Perceptions of Dental/Oral Health Among Children With and Without Special Health Care Needs. *Ambulatory Pediatrics* 2008; 8: 312-320.
15. **Majorana A, Schubert MM, Porta F, Ugazio AG, Sapelli PL.** Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. *Support Care Cancer* 2000; 8: 353-365.
16. **Malm D, Nilssen Ø.** Alpha-mannosidosis Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008; 3(21).
17. **Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, Finnegan N, Glomstein A, Jacobsohn DA, Kuhl JS, Yabe H, Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lucke T, Sykora KW.** Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 352-359.
18. **Peters C, Steward CG.** Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 229-239.

19. **Sun H, Wolfe JH.** Recent Progress in Lysosomal a-Mannosidase and Its Deficiency. *Experimental and Molecular Medicine* 200; 33(1): 1-7.
20. **Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, Costazza G, Meg, A, Matozzo V, Berni M, Alberani F, Banfi MM, Martinelli L, Munaron S, Orlando L, Lubiato L, Leanza S, Guerrato R, Rossetti A, Messina M, Barzetti L, Satta G, Dimonte V.** Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT—results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 727-732.
21. **Wall DA, Grange DK, Goulding P, Daines M, Luisiri A, Kotagal S.** Bone marrow transplantation for the treatment of a-Mannosidosis. *The Journal of Pediatrics* 1998; 133(2): 282-285.
22. **Yesilipek AM, Akcan M, Karasu G, Uygun V, Kupesiz A, Hazar V.** Successful unrelated bone marrow transplantation in two siblings with alpha-mannosidosis. *Pediatric Transplantation* 2012; 16(7): 779-782.

## Anexos

### Anexo 1 – Lista de imagens

	Página
<b>Figura 1</b> Aparência facial de gémeos de 18 meses	3
<b>Figura 2</b> Aparência facial de gémeos de 8 anos de idade	3

## Anexo 2 - Tabelas

Situação	Antibiótico	Regime Pediátrico
Profilaxia antibiótica	Amoxicilina	50 mg/Kg 1h antes
Incapacidade de fazer medicação oral	Ampicilina	50 mg/Kg i.m ou i.v 30 minutos antes
Alergia à penicilina	Clindamicina	20 mg/Kg 30 minutos antes
	Azitromicina	15 mg/Kg 1h antes
	Claritromicina	15 mg/Kg 1h antes
Alergia à penicilina e incapacidade de fazer medicação oral	Cefazolina	25 mg/Kg 30 minutos antes

**Tabela 1 - Guidelines da Associação Americana do Coração para a prevenção de endocardite bacteriana (Adaptado de Marjorana *et al.*, 2000)**

Extração Dentária				
Encerramento primário da ferida, através de sutura	10-14 dias de cicatrização	Utilização de agentes hemostáticos	Transfusões de plaquetas para manter $>40000 \text{ mm}^3$ até cicatrização inicial estar completa	Profilaxia antibiótica se contagem de granulócitos $<20000 \text{ mm}^3$

**Tabela 2 – Guidelines para extração dentária (Adaptado de Marjorana *et al.*, 2000)**

**Anexo 3 – Lista de Abreviaturas**

$\alpha$ -Manosidose	Alfa-Manosidose
$\alpha$ -Manosidase	Alfa-Manosidase
SNC	Sistema Nervoso Central
TCH	Transplante de células hematopoiéticas
PMN	Leucócitos Polimorfonucleares
IL-2	Inter-leucina 2
VHS	Vírus Herpes Simplex
HPV	Vírus do Papiloma Humano
DEH	Doença Enxerto-Hospedeiro